

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 54-122220
(43)Date of publication of application : 21.09.1979

(51)Int.CI. C07C 51/38
C07C 57/02

(21)Application number : 53-027789 (71)Applicant : NISSHIN FLOUR MILLING CO LTD
(22)Date of filing : 13.03.1978 (72)Inventor : HIMOTO SHIZUO
MIYAHARA TAKESHI

(54) PREPARATION OF HIGH PURITY ISOPRENYL ACETIC ACID

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a high purity isoprenyl acetic acid useful as a synthetic intermediate of isoprenyl acetic acid ester which is an antiulcerative, in high yield without side reactions, by the decarboxylation of isoprenyl malonic acid in the presence of a compound containing a basic metal.
CONSTITUTION: Isoprenyl acetic acid of formula II is obtained by the thermal decarboxylation of isoprenyl malonic acid of formula I (R is isoprenyl which means terpenehydrocarbon residue, e.g. formula III, formula IV, etc.) at 90W150° C in the presence of a compound containing a basic metal (preferably alkali metal alcoholate). The compound containing a basic metal is used in an amount of 0.001W0.5 times mol, preferably 0.003W0.05 times mol, based on the starting material. The compound of formula I is obtained by brominating isoprenyl alcohol, condensing the product with a sodium salt of dialkyl malonate, and hydrolyzing the condensate.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑩公開特許公報(A)

昭54—122220

⑪Int. Cl.²
C 07 C 51/38
C 07 C 57/02

識別記号 ⑫日本分類
16 B 631.2

厅内整理番号
6742—4H
6742—4H

⑬公開 昭和54年(1979)9月21日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮高純度イソブレニル酢酸の製法

埼玉県入間郡大井町大字亀久保
字立帰1906—139

⑯特 願 昭53—27789
⑰出 願 昭53(1978)3月13日
⑱發明者 樋本静夫
川越市諏訪町10—51
同 宮原健

⑲出願人 日清製粉株式会社
東京都中央区日本橋小網町19番
12号
⑳代理人 弁理士 山下白

明細書

1. 発明の名称 高純度イソブレニル酢酸の製法

2. 特許請求の範囲

イソブレニルマロン酸を塩基性金属含有化合物の存在下に脱炭酸させることを特徴とする、高純度イソブレニル酢酸の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、高純度イソブレニル酢酸の製造方法に関する。特に本発明は、イソブレニルマロン酸の脱炭酸によるイソブレニル酢酸の製造における改良に関する。本発明の目的は、抗潰瘍作用を有するイソブレニル酢酸エステルの重要な合成中間体であるイソブレニル酢酸を極めて高純度で得るための簡単な方法を提供することである。

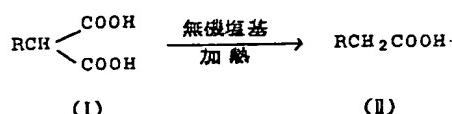
本明細書において「イソブレニル」なる語は、その一部が還元されていてもよいテルベン系炭

化水素残基（すなわち場合によりその一部が還元されている少くとも2個のイソブレン単位含有炭化水素基）を意味するものとする。本発明において適当であるこのようないソブレニル基の代表的例としてはゲラニル、フアルネシル、ソラネシル、デカブレニル、シトロネリルおよびフィチルが挙げられる。

従来イソブレニル酢酸の製造法としては、例えばイソブレニルマロン酸を塩基の不存在下に少くとも150℃に加熱することにより脱炭酸させる方法（Helvetica Chimica Acta 第53巻第7号第1827～1832頁参照）が知られている。しかしながら、かかる方法では、脱炭酸反応の過程で副反応が起り、好ましい結果を与えないことが商業上報告されている（Chimica Scripta 第8巻第84～90頁(1975)参照）。

本発明者等は種々検討の結果、イソブレニル

マロン酸を塩基性金属含有化合物の存在下に加熱すると副反応を全く伴うことなしにしかも150℃以下の温度で容易に脱炭酸反応が生起して好収率しかも高純度でイソブレニル酢酸を得ることを見出した。従つて本発明によれば、イソブレニルマロン酸を塩基性金属含有化合物の存在下に加熱することよりなる高純度イソブレニル酢酸の製造法が提供されるものである。本発明方法における反応を式を以て示すと次のようである。



上記式中 Rはイソブレニル基を示す。

本発明方法において原料として使用するイソブレニルマロン酸としてはグラニルマロン酸、フルネシルマロン酸、ソラネシルマロン酸、

- 3 -

本発明の方法において使用する塩基性金属含有化合物としては、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのアルカリ金属アルコラート、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの塩基性有機酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、炭酸カルシウムなどの炭酸塩、酸化カルシウムなどの酸化物、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化物及びその他ナトリウムポロンヒドリドなどの塩基性塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属またはアンモニウム含有化合物が挙げられるが、このうち特にアルカリ金属アルコラートのアルコール溶液を取り扱い易さの点で好ましい。特許請求の範囲の項を含めて本明細書において「塩基性金属なる概念はアルカリ金属およびアルカリ土類金属ならびにアンモニウムを包括する意味で使用

デカブレニルマロン酸、シトロネリルマロン酸およびフィチルマロン酸のごときが挙げられる。参考のためにこれらのイソブレニルマロン酸のイソブレニル基を式を以て示すと次のとおりである。

イソブレニル	化 学 構 造	
グラニル	CH ₃ H ₃ C-C=CH-CH ₂ -CH ₂ -C=CH-CH ₂ -	CH ₃ CH ₃
フルネシル	CH ₃ H ₃ C-C=C=CH-CH ₂ -CH ₂ -C=CH-CH ₂ -	CH ₃ CH ₃
ソラネシル	CH ₃ H ₃ C-C=C=CH-CH ₂ -CH ₂ -C=CH-CH ₂ -	CH ₃ CH ₃
デカブレニル	CH ₃ H ₃ C-C=C=CH-CH ₂ -CH ₂ -C=CH-CH ₂ -	CH ₃ CH ₃
シトロネリル	CH ₃ H ₃ C-C=CH-CH ₂ -CH ₂ -CH-C=CH-CH ₂ -	CH ₃ CH ₃
フィチル	CH ₃ CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -C=CH-CH ₂ -	CH ₃ CH ₃

- 4 -

されていることを理解されたい。このような塩基性金属含有化合物の使用量は、イソブレニルマロン酸に対して0.001~0.5倍モルであるが、実用上0.003~0.05倍モル程度が好ましい。

本発明方法における反応温度および反応時間は、使用する塩基の種類により多少変化するが、反応温度については90~150℃、そして反応時間は1~10時間程度で支障なく反応を完結することができる。溶媒は必ずしも必要としないが、キシレン、トルエンなどの不活性溶媒を使用することもできる。

本発明の方法によれば、高収率且つ高純度でイソブレニル酢酸を得ることができ、しかも、操作が容易であり、また触媒として用いる塩基性金属含有化合物は、工業的製造時の廃棄により公害問題を引き起こすこともなく、安全に使用することができる。

- 5 -

本発明の方法により得られるイソブレニル酢酸をイソブレニル酢酸エステルの原料として使用する場合は、必要に応じて減圧蒸留またはカラムクロマトグラフィーにより精製することができるが、そのまま、つまり塩基性金属含有化合物の存在下でエステル化を行つても充分高収率且つ高純度でイソブレニル酢酸エステルを得ることができる。

また、本発明の原料たるイソブレニルマロン酸は相当するイソブレニルアルコールを臭素化しそして次いでマロン酸ジアルキルエステルナトリウム塩と縮合せしめた後アルカリで加水分解することにより容易に得られる。

以下実施例により本発明を更に説明する。

実施例1 フアルネシル酢酸

フアルネシルマロン酸、25.6g(0.0766モル)に28%ナトリウムメチラートのメタノール溶

- 7 -

塩基として無水酢酸ナトリウム、無水炭酸ナトリウム、炭酸アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化ホウロウナトリウムまたは炭酸カルシニウムを用いて同様な操作を行つた。結果は表のとおりである。ただし塩基の量は、フアルネシルマロン酸23.6g(0.0766モル)に対してのものである。

特開昭54-122220(3)
液0.5ml(0.00155モル)を加え、減圧下において100~120℃で2時間加熱した。冷却後、反応物をイソプロピルエーテルに溶解させ、有機層を希塩酸および水で順次洗浄した。ついで10%炭酸ナトリウム水溶液で酸性部分を抽出し、この抽出液を再度希塩酸で酸性化した。これをイソプロピルエーテルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で順次洗い、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。この抽出液からイソプロピルエーテルを減圧留去しそして残渣を蒸留してフアルネシル酢酸17.2gを得た。沸点154~158℃/0.2mmHg、収率85%(理論値)。C₁₇H₂₈O₂としての元素分析結果は次のとおりである。

	C	H
計算値	77.22%	10.67%
実測値	77.39%	10.55%

- 8 -

塩基	使用量	アルボン酸		理論收率
		反応温度	反応時間	
炭酸ナトリウム	(1/50モル)(0.00378モル)	100~120℃	2時間	16.9g 85%
炭酸ナトリウム	(1/37モル)(0.00283モル)	100~120℃	2時間	16.5g 81.7%
炭酸アンモニウム	(1/33モル)(0.00250モル)	100~120℃	2時間	16.8g 83.0%
水酸化カリウム	(1/37モル)(0.00286モル)	100~120℃	3時間	17.0g 84.0%
水酸化堿素ナトリウム	(1/50モル)(0.00378モル)	100~120℃	3時間	16.8g 83.0%
炭酸カルシウム	(1/39モル)(0.003モル)	100~120℃	2時間	16.3g 80.6%

- 10 -

実施例 2 グラニル酢酸

グラニルマロン酸 24.0 g (0.1モル) に酢酸ナトリウム 0.4 g (0.0049モル) を加えそして減圧下に 100~110°C で 2 時間加熱した。冷却後、反応物をエーテルに溶解させ、そしてエーテル層を希塩酸および水で順次洗浄した。ついで 10% 炭酸ナトリウム水溶液で酸性部分を抽出し、そしてこの抽出液を希塩酸で酸性化した。このものをエーテル抽出し、エーテル層を水および饱和食塩水で順次洗いそして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去し且つ残渣を蒸留してグラニル酢酸 16.2 g を得た。沸点 128~130°C / 0.3 mmHg、収率 83% (理論値)。 $C_{12}H_{20}O_2$ としての元素分析結果は次の通りである。

	C	H
計算 値	73.43%	10.27%
実測 値	73.32%	10.35%

- 11 -

デカブレニルマロン酸 18.5 g (0.025モル) と水酸化ナトリウム 0.12 g (0.003モル) との混合物を減圧下に 100~120°C で 3 時間加熱した。冷却後、反応物をエーテルに溶解させ、エーテル層を水、希塩酸、水および饱和食塩水で順次洗い、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを減圧留去し且つ残渣をカラムクロマトグラフ (シリカゲル、溶離剤としてベンゼン/ヘキサン使用) により精製して油状のデカブレニル酢酸 14.3 g を得た。収率 82% (理論値)。 $C_{22}H_{34}O_2$ としての元素分析結果は次のとおりである。

	C	H
計算 値	84.26%	11.42%
実測 値	84.18%	11.35%

実施例 5 シトロネリル酢酸

シトロネリルマロン酸 24.2 g (0.1モル)

- 13 -

特開昭54-122220(4) 実施例 3 ソラネシル酢酸

ソラネシルマロン酸 17.9 g (0.025モル) と炭酸ナトリウム 0.5 g (0.0046モル) の混合物を減圧下に 105~120°C で 3 時間加熱した。冷却後、反応物をエーテルに溶解させ、エーテル層を水、希塩酸、水および饱和食塩水で順次洗いそして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを減圧留去し且つ残渣をカラムクロマトグラフ (シリカゲル、溶離剤としてベンゼン/ヘキサン使用) により精製して油状のソラネシル酢酸 14.8 g を得た。収率 88% (理論値)。 $C_{12}H_{20}O_2$ としての元素分析結果は次のとおりである。

	C	H
計算 値	83.87%	11.38%
実測 値	83.62%	11.29%

実施例 4 デカブレニル酢酸

- 12 -

に水酸化カリウム 0.17 g (0.003モル) を加え、100~110°C で減圧下に 2 時間加熱した。冷却後、反応物をエーテルで抽出し、抽出液を希塩酸、水および饱和食塩水で順次洗い、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しそして残渣を蒸留してシトロネリル酢酸 15.4 g (収率 78%) を得た。沸点 123~125°C / 0.1 mmHg。 $C_{22}H_{34}O_2$ としての元素分析結果は次のとおりである。

	C	H
計算 値	72.74%	11.11%
実測 値	72.62%	11.29%

実施例 6 フイチル酢酸

フイチルマロン酸 38.2 g (0.1モル) に炭酸カルシウム 0.4 g (0.004モル) を加え、減圧下に 100~110°C で 2 時間加熱した。前記実施例と同様に後処理してフイチル酢酸 28.7 g

- 14 -

(收率 85%)を得た。沸点 120~125°C / 0.1 mmHg。C₂₂H₄₂O₂としての元素分析結果は次のとおりである。

	0	日
計算 値	76.05%	12.50%
実 濰 値	77.00%	12.42%

実施例 7 フアルネシル酢酸を経ての直接エステル化

本例は本発明方法によりフアルネシル酢酸を製造した後で生成物の単離を行わずにそのままエステル化する場合を例示するものである。

フアルネシルマロン酸 15.4 g (0.5モル) に炭酸ナトリウム 0.265 g (0.0025モル) を加え、減圧下に 100~120°C で 2 時間加熱した。更にグラニオール 130.9 g (0.85モル) を加えて減圧下に 160~170°C で 6 時間加熱した。冷却後、反応物をエーテルに溶解させ、エーテ

- 15 -

酸性としそしてエーテル抽出した。抽出液を水および饱和食塩水で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去し、残渣を蒸留して、フアルネシル酢酸 16.0 g (收率 79%)を得た。沸点 138~142°C / 0.2 mmHg。

このものを実施例 1 で得られたフアルネシル酢酸とガスクロマトグラフィーおよび NMR により比較した。結果は添付した第 1 図および第 2 図に示されている。ガスクロマトグラフィーにおいてはそれぞれのフアルネシル酢酸をジアゾメタンでエスチル化して試料とした。吸着剤としては 100~120 メッシュの Gas-Chrome Q (担体) に担持された 3% Silicones OV-17 を使用し、これを 0.3 cm × 200 cm のカラムに充填した。カラム温度 190°C および注入口温度 240°C とし、且つキャリアガスとして窒素 (1.6 kg/cm²) を用いて分析したところ、本発

特開昭54-122220(5)
ル層を 10% 炭酸ナトリウム水溶液、水および饱和食塩水で順次洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去し且つ残渣を蒸留してフアルネシル酢酸グラニル 13.0 g を得た。沸点 168~173°C / 0.02 mmHg、收率 65% (理論値)。C₂₇H₄₄O₂としての元素分析結果は次のとおりである。

	0	日
計算 値	80.94%	11.07%
実 濰 値	80.97%	11.01%

比較例

この例は塩基性金属含有化合物を使用しないで脱炭酸を実施した場合を示す。

フアルネシルマロン酸 23.6 g (0.0766モル) を減圧下に 145~155°C で 3 時間加熱した。エーテルに溶解させ、エーテル層を 5% 炭酸ナトリウム水で抽出した。この抽出液を希塩酸で

- 16 -

明方法による生成物はシス体およびオールトランス体の明確な 2 個のピークに分離するのにに対して、従来法による生成物は明確な分離を与えない (第 1 図参照)。

また両生成物について NMR (内標物質テトラメチルシラン、溶媒クロロホルム、60 MHz) 分析をしたところ、従来法の生成物では明らかに副生物のピークが現われるが本発明方法のそれではほとんど無視できる程度であった。

4. 図面の簡単な説明

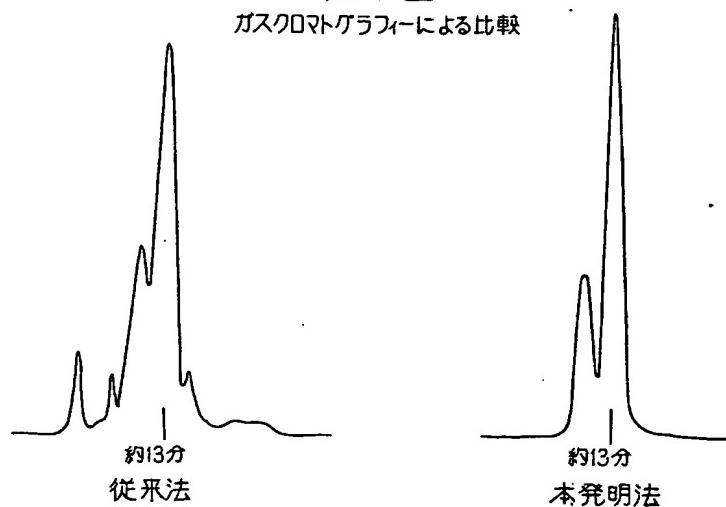
添付図面において第 1 図および第 2 図は従来法および本発明方法によりそれぞれ得られた生成物 (フアルネシル酢酸) のガスクロマトグラフおよび NMR 分析結果を示す図である。

特許出願人 日清製粉株式会社

代理人 弁理士 山下 白川

- 17 -

第1図
ガスクロマトグラフィーによる比較



第2図
NMRによる比較

